

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 117.261

N° 6.699 M

Classification internationale : A 61 k // C 07 d

Médicaments nouveaux, à base de dérivés de l'indole.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 8 août 1967, à 15^h 30^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 10 février 1969.

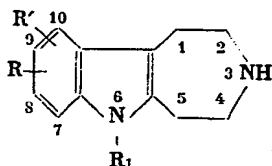
(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 12 du 24 mars 1969.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 10 mai 1966,
sous le n° 548.880, au nom de M. Jackson, Boling HESTER Jr.)

(Brevet résultant de la division de la demande de brevet,
P.V. n° 105.731, déposée le 9 mai 1967.)

La présente invention concerne de nouveaux 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indoles, leurs sels d'addition d'acides et leurs compositions pharmacologiques, utiles en raison de leur activité génératrice d'anorexie, anti-dépression et comme tranquillisants.

Les nouveaux composés peuvent être représentés par la formule illustrative suivante :



où R et R' sont chacun un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy ou alkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone, inclus, ou un atome d'halogène; et R₁ est un radical alkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone, inclus.

Les composés les plus importants répondant à la formule ci-dessus sont :

Le chlorhydrate de 6-méthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, fondant à 214-215,5 °C;

Le chlorhydrate de 6-éthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, fondant à 253-254 °C;

Le chlorhydrate de 6-méthyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, fondant à 276,5-278 °C;

Le chlorhydrate de 6-méthyl-9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, fondant à 272 °C.

Le procédé de fabrication des composés de l'invention est décrit en détail dans le brevet initial et il peut se représenter comme suit :

(Voir formules I à VI page suivante)

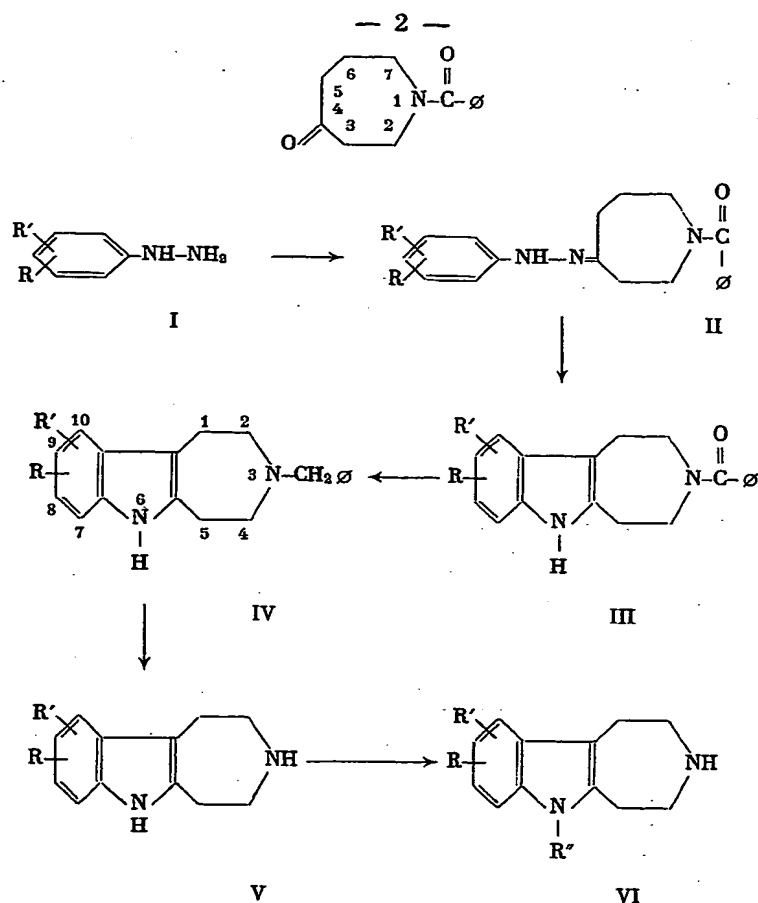
9 210351 7

où R et R' sont chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy ou alkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone, inclus, ou un atome d'halogène, étant bien entendu que sur l'une au moins des deux positions ortho (par rapport au groupe hydrazino) dans le composé I, il y a un atome d'hydrogène; et R'' est un radical alkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone, inclus.

Dans les formules ci-dessus, le symbole ϕ concerne le groupe phényle seulement.

Ainsi, le procédé de la présente invention consiste à : chauffer une phénylhydrazine de formule (I) avec la 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépino-4-one pour obtenir la phényl-hydrazone correspondante de la 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépino-4-one (II); chauffer (II) avec l'acide formique pour obtenir le 3-benzoyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole (III); réduire (III) avec un hydrure métallique, par exemple l'hydrure de lithium et d'aluminium, pour obtenir le 3-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole correspondant (IV); soumettre (IV) à une hydrogénolyse en présence de catalyseur au palladium pour obtenir le 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole correspondant (V); alkyler le composé (V) avec un halogénure d'alkyle dans lequel le groupe alkyle est un groupe méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle et l'halogène est le brome ou l'iode, en présence d'hydrure de sodium, pour obtenir le 6-alkyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole correspondant (VI) souvent isolé sous forme du chlorhydrate, du bromhydrate ou de l'iodhydrate.

Les nouvelles amines de formule (V) sont d'actifs tranquillisants et sédatifs, et ils agissent comme des agents anti-dépression et des générateurs d'anorexie. A des doses de 0,5 à 2 mg/kg de 6-méthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, des chats ne s'in-



téressent plus aux souris qui ont été placées dans leurs cages. Les chats montrent aussi une réduction de la tendance à siffler et à combattre lorsque d'autres chats s'approchent d'eux. Le comportement non agressif de rats et de souris sous l'influence du 6-méthyl - 9 - méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino-[4,5-b]-indole et du 6-méthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole administrés sous forme de chlorhydrates a également été démontré. Si on le désire, on peut administrer les amines de formule VI sous forme de sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables, par exemple des chlorhydrates, des cyclo-hexane-sulfamates, des maléates, des tartrates, des citrates, etc. Ces amines sont importantes pour le traitement de l'obésité et pour le traitement des états d'excitation chez l'être humain. Les nouvelles amines de formule VI peuvent être administrées par la voie orale ou par la voie parentérale afin de produire leurs effets pharmacologiques. Pour l'administration orale, on utilise des formes de doses unitaires comme des comprimés, des capsules, des poudres, des granules, des sirops, des élixirs, etc., contenant la quantité de substance active appropriée au traitement. Pour les comprimés, on utilise des excipients pharmaceutiques courants, comme l'amidon, le lactose, le

kaolin, le phosphate dicalcique, etc. On peut aussi utiliser des poudres dans des capsules de gélatine avec ou sans excipients tels que la méthylcellulose, le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, le talc, etc. Pour la préparation de fluides, on peut dissoudre ces composés ou les mettre en suspension dans des véhicules alcooliques aqueux avec ou sans tampons et avec des mélanges d'aromatisation.

Pour la mise en œuvre du procédé de production des composés de la présente invention, on chauffe au reflux la phényl-hydrazone choisie de formule (I) avec la 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépino-4-one dans un solvant tel que l'éthanol, le benzène, le toluène, etc. Dans un mode préféré de réalisation de ce procédé, on ajoute, pour obtenir des rendements plus élevés, un catalyseur acide tel que l'acide acétique, en une quantité d'environ 0,25 à 1,5 % par rapport à la quantité de solvant. La durée totale de la réaction peut varier entre une demi-heure et quatre heures à la température de reflux du solvant. A la fin de la réaction, on isole le produit par des moyens classiques, comme par cristallisation, filtration, extraction, etc.

On chauffe ensuite la phényl-hydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépino-4-one ainsi obtenue (II) avec l'acide formique à la concentration de 88

à 99 % pendant une période habituellement comprise entre dix minutes et deux heures afin de fournir le 3-benzoyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole (III) brut que l'on isole et purifie par des modes opératoires classiques, par exemple en versant le mélange réactionnel dans l'eau glacée, en recueillant par filtration le produit résultant et en recristallisant, chromatographiant ou extrayant le produit pour obtenir le 3-benzoyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole (III) pur.

On réduit le 3-benzoyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole ainsi obtenu à l'aide d'un hydrure métallique, de préférence l'hydrure d'aluminium et de lithium, en solution tétrahydrofurannique. La réaction est tout d'abord généralement effectuée sous azote durant une période d'environ une demi-heure à huit heures au voisinage de la température ambiante, c'est-à-dire entre 20° et 30 °C. On peut utiliser des températures plus fortes ou moins élevées dans la phase initiale. Ensuite, on augmente la température jusqu'à la température de reflux du mélange et on chauffe le mélange pendant une période comprise entre six et vingt-quatre heures. On obtient les produits en décomposant le mélange réactionnel, après son refroidissement, avec de l'eau et une base comme l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium, et en filtrant la solution. La concentration du filtrat donne le 3-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole (IV) voulu.

On réalise l'enlèvement du groupe benzyle du 3-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur à base de métal noble, par exemple un catalyseur au palladium ou au platine (5 à 10 % de platine ou de palladium sur un support carboné). L'hydrogénolyse peut être effectuée à une pression comprise entre 0,7 et 5,25 hpa d'hydrogène, et elle est généralement achevée en une période de temps comprise entre une et huit heures à la température ambiante. A la fin de la réaction, on sépare le catalyseur par filtration, on concentre le filtrat et l'on purifie le produit brut de façon classique, par exemple par recristallisation, formation d'un sel et traitement du sel par une base, etc.

Le 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole (V) ainsi obtenu est alkylé en position 6, de façon classique, avec un bromure d'alkyle ou un iodure d'alkyle comme le bromure ou iodure de méthyle, d'éthyle, de propyle ou d'isopropyle.

Préparation 1. — 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépino-4-one.

A. 1-benzoyl-hexaméthylène-imine - [1-benzoyl-hexahydro-4H-azépino-4-one].

On ajoute 60 ml de chlorure de benzoyle, dans 200 ml d'hexanes (Skellysolve B) à une solution agitée et refroidie (bain de glace) de 200 ml d'hexaméthylène-imine dans 800 ml d'hexanes du Skelly-

solve B. On lave ensuite le mélange plusieurs fois avec l'acide chlorhydrique 1 N et avec de l'eau, et on filtre sur sulfate de sodium anhydre. L'évaporation des hexanes du Skellysolve B et la distillation du résidu huileux donnent 40,5 g de 1-benzoyl-hexaméthylène-imine, qui bout à 150°-160 °C sous 1 mm de Hg.

Analyse : $C_{13}H_{17}NO$.

Calculé (%) :

N : 6,89.

Trouvé (%) :

N : 6,54.

B. Fermentation de la 1-benzoyl-hexaméthylène-imine.

On prépare un milieu consistant en 200 g de liqueur d'infusion de maïs (60 % d'extrait sec), 100 g de dextrose du commerce et 10 litres d'eau du robinet. On ajuste le pH entre 4,8 et 5 et on ajoute 10 ml d'huile de lard pour éviter la formation de mousse. On stérilise le milieu et on lui inocule une croissance végétative, âgée de soixante-douze heures, de *Sporotrichum sulfurescens*, ATCC 7159, et après avoir fait incuber durant vingt-quatre heures à une température de 28 °C environ en utilisant un taux d'aération de 9,5 litre par minute et une agitation à 300 tr/mn, on ajoute ensuite à la fermentation le substrat, 2 g de 1-benzoyl-hexaméthylène-imine en solution dans une quantité minimale d'acétone (environ 20 ml). Après une période additionnelle de soixante-douze heures d'incubation à la même température et d'aération, on sépare par filtration le bouillon et le mycélium. On lave le mycélium à l'eau et on ajoute l'eau de lavage au filtrat de bouillon. On extrait le filtrat de bouillon ainsi obtenu à quatre reprises avec un volume de chlorure de méthylène égal au quart du volume du filtrat. On mélange les extraits, on les lave avec un quart de volume d'eau distillée et on enlève le solvant par distillation pour obtenir un résidu.

On chromatographie le résidu ainsi obtenu sur « Florisil » et l'on élue avec du « Skellysolve B » (hexanes) contenant des proportions croissantes d'acétone. L'éluat à 25 % d'acétone-75 % d'hexanes du « Skellysolve B » donne environ 250 mg de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépino-4-one et l'éluat acétonique donne la 1-benzoyl-4-hydroxy-hexahydro-4H-azépino-4-one, selon les déterminations faites par chromatographie en couche mince.

C. Oxydation de la 1-benzoyl-4-hydroxy-hexahydro-4H-azépino-4-one.

On dissout la 1-benzoyl-4-hydroxy-hexahydro-4H-azépino-4-one ainsi obtenue dans l'acétone et on l'oxyde à la température ambiante par addition d'un excès visible de réactif de Jones (réactif à 2,67 M d'acide chromique préparé à partir de 26,7 g d'anhydride chromique et 23 ml d'acide sulfurique, et dilution à 100 ml par addition d'eau). On détruit l'excès d'oxydant par l'addition d'alcool isopropylique et

on évapore le mélange à siccité. On ajoute 20 ml d'eau et l'on extrait le produit avec 20 ml de chlorure de méthylène. On évapore l'extrait à siccité et on mélange la 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one résiduelle ainsi obtenue avec le même produit obtenu directement par transformation biologique. On chromatographie le mélange des produits sur une colonne de « Florisil » (silicate de magnésium anhydre). On élue la colonne avec des hexanes du « Skellysolve B » contenant des proportions croissantes d'acétone, et les fractions contenant le produit désiré, ce qu'on détermine par chromatographie en couche mince, sont combinées et évaporées pour obtenir environ 770 mg de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one sous forme d'une huile, qui bout à 170°-174° C sous 0,3 mm de Hg, et qui cristallise lentement.

Analyse : $C_{13}H_{15}NO_2$.

Calculé (%) :

C : 71,86; H : 6,96; N : 6,45.

Trouvé (%) :

C : 71,51; H : 7,25; N : 6,46.

Préparation 2. — Phényl-hydrazone de la 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one.

On chauffe au reflux pendant une période d'une heure un mélange de 20 g (0,092 mole) de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one, 10,5 g (0,097 mole) de phényl-hydrazine, 200 ml d'éthanol absolu et 1,5 ml d'acide acétique, et l'on refroidit ensuite le mélange en bain de glace. Il se forme des cristaux que l'on recueille par filtration, lave à l'éthanol et sèche pour obtenir 20,8 g (74 %) de la phényl-hydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one, dont le point de fusion est de : 185°-190° C.

Préparation 3. — p-méthoxy-phényl-hydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one.

On chauffe au reflux en atmosphère d'azote durant une période d'une heure une solution de 120,1 g (0,869 mole) de p-méthoxyphényl-hydrazine, 172,0 g (0,792 mole) de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one et 12,9 ml d'acide acétique cristallisable dans 1 725 ml d'éthanol absolu. On refroidit ensuite le mélange réactionnel et on le concentre sous pression réduite. On recueille par filtration le produit qui a cristallisé de la solution, on le lave à l'éthanol et on le sèche pour obtenir 108,9 g de p-méthoxyphénylhydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one, dont le point de fusion se situe entre 155,5° et 166,5°. On obtient une seconde récolte en concentrant les liqueurs mères, ce qui donne une quantité additionnelle de 32,9 g de sorte que le rendement total est de 53 %.

Préparation 4. — m-méthoxyphénylhydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one.

A 300 ml d'une solution aqueuse 3 N d'hydroxyde de sodium et 300 ml d'éther, on ajoute 62,7 g (0,360 mole) de chlorhydrate de m-méthoxy-phénylhydrazine. On agite ce mélange jusqu'à ce que la

matière passe en solution, on sépare la couche étherée et l'on extrait la couche aqueuse avec une quantité additionnelle d'éther. On lave à la saumure la couche et les extraits étherés, on les déshydrate sur carbonate de potassium anhydre et on les concentre sous pression réduite à 25 °C environ pour obtenir un résidu. A une solution du résidu dans 500 ml d'éthanol, on ajoute une solution de 65 g (0,3 mole) de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one dans 300 ml d'éthanol et 5 ml d'acide acétique. On chauffe la solution résultante au reflux sous azote durant une heure puis on la concentre sous pression réduite. Il cristallise du mélange réactionnel partiellement concentré un produit que l'on recueille par filtration, lave à l'éthanol et sèche pour obtenir 45,2 g (44,7 %) de m-méthoxy-phénylhydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one, fondant entre 153° et 159 °C.

Préparation 5. — o-méthoxy-phénylhydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one.

A un mélange agité de 300 ml de solution aqueuse 3 N d'hydroxyde de sodium et de 300 ml d'éther, on ajoute 62,7 g (0,360 mole) de chlorhydrate de o-méthoxy-phénylhydrazine. Une fois achevée la dissolution, on sature la couche aqueuse de chlorure de sodium, on la sépare de la couche étherée et on extrait à l'éther. On mélange la couche et les extraits étherés, on les lave à la saumure, on les déshydrate sur carbonate de potassium et l'on concentre sous pression réduite à 25 °C pour obtenir un résidu. On dissout le résidu dans 500 ml d'éthanol et l'on ajoute cette solution à une solution de 65 g (0,300 mole) de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one dans 300 ml d'éthanol et 5 ml d'acide acétique. On chauffe le mélange au reflux durant une heure et on le concentre sous pression réduite. On cristallise le résidu résultant dans l'éthanol pour obtenir au total 34,3 g de o-méthoxyphénylhydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one fondant entre 145° et 154 °C.

Préparation 6. — 3-benzoyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

On chauffe au bain-marie bouillant en atmosphère d'azote durant vingt minutes un mélange de 5 g (16,3 millimoles) de la phénylhydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one et 35 ml d'acide formique à 97 %. On verse ensuite le mélange dans de l'eau glacée, ce qui donne un solide brun foncé que l'on recueille par filtration, lave à l'eau et sèche sous vide pour obtenir 4,5 g d'un produit brut. On chromatographie cette matière sur 300 g de gel de silice avec des mélanges de cyclohexanes contenant 15 à 30 % d'acétone. On évapore le produit ainsi obtenu et on le fait cristalliser dans un système méthanol-eau pour obtenir 1,9 g (40 %) de 3-benzoyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 169°-170 °C.

Analyse : $C_{19}H_{18}N_2O$.

Calculé (%) :

C : 78,59; H : 6,25; N : 9,65.

Trouvé (%) :

C : 78,26; H : 6,22; N : 9,43.

Préparation 7. — 3-benzoyl-9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

A 100 ml d'une solution d'environ 3 N d'acide chlorhydrique dans l'éthanol absolu, on ajoute 3,37 g (0,010 mole) de p-méthoxyphényl-hydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one. On chauffe ce mélange sur bain-marie bouillant pendant une période de sept minutes, puis on le verse dans l'eau glacée. On recueille le solide par filtration, on le lave à l'eau et on le dissout dans le chlorure de méthylène. On déshydrate sur sulfate de magnésium anhydre la solution dans le chlorure de méthylène, on la concentre à 10 ml environ et on la verse sur une colonne contenant 250 g d'alumine neutre. On élue la colonne avec un mélange de 80 % d'acétate d'éthyle et 20 % d'hexanes du « Skelysolve B », et il en résulte un produit que l'on fait cristalliser dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,3 g (9,37 %) de 3-benzoyl-9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, fondant entre 129,5° et 133 °C (avec décomposition).

Préparation 8. — 3-benzoyl-8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole et 3-benzoyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

On chauffe au bain-marie bouillant en atmosphère d'azote pendant une période de trente minutes un mélange de 43,9 g (0,130 mole) de la m-méthoxyphénylhydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one et 195 ml d'acide formique à 88 %. On le refroidit ensuite et on le verse dans l'eau glacée. On extrait le mélange résultant avec du chloroforme, on lave à l'eau les extraits chloroformiques, on les déshydrate sur sulfate de magnésium anhydre et on les concentre sous vide. On chromatographie le résidu résultant sur 2,2 kg de gel de silice avec un mélange de 60 % d'acétate d'éthyle et 40 % de cyclohexane. On recueille 25 fractions de un litre et demi. La première bande, obtenue des fractions 8 à 11, est cristallisée dans un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle pour donner 2,66 g de 3-benzoyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 263,5°-267 °C. On obtient une seconde récolte de cette matière, pesant 0,185 g (rendement total : 6,82 %). On recristallise le produit dans un mélange chlorure de méthylène-méthanol, et l'on obtient le 3-benzoyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole dont le point de fusion est de 264,5°-166,5 °C.

Analyse : $C_{20}H_{20}N_2O_2$.

Calculé (%) :

C : 74,97; H : 6,29; N : 8,74.

Trouvé (%) :

C : 74,79; H : 6,63; N : 9,01.

Le second isomère est obtenu à partir des fractions 14-17. On le cristallise dans un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle pour obtenir 5,86 g de 3-benzoyl-8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 201,5°-203 °C. On obtient aussi une seconde fraction de 3,98 g de la même matière. La recristallisation du produit dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol donne le 3-benzoyl-8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole pur, dont le point de fusion est de 202°-203,5 °C.

Analyse : $C_{20}H_{20}N_2O_2$.

Calculé (%) :

C : 74,97; H : 6,29; N : 8,74.

Trouvé (%) :

C : 74,77; H : 6,50; N : 8,62.

Préparation 9. — 3-benzoyl-7-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

On chauffe sur le bain-marie bouillant en atmosphère d'azote durant une période de trente minutes un mélange de 29,9 g (0,0888 mole) de l'o-méthoxyphénylhydrazone de 1-benzoyl-hexahydro-4H-azépine-4-one et de 120 ml d'acide formique à 88 %, puis on le verse dans 2,5 litres d'eau glacée. On extrait ce mélange au chloroforme, on lave à l'eau les extraits chloroformiques, on les déshydrate sur carbonate de potassium anhydre et on les concentre sous pression réduite pour obtenir un résidu. On chromatographie ce résidu sur 1,5 kg de gel de silice et l'on élue avec un mélange de 60 % d'acétate d'éthyle et 40 % de cyclohexane. On obtient ainsi un produit que l'on fait cristalliser dans un système chlorure de méthylène-acétate d'éthyle pour obtenir 1,15 g de 3-benzoyl-7-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole dont le point de fusion est de 203°-204,5 °C. On obtient une seconde récolte de 0,754 g de la même matière, ce qui donne un rendement total de 6,69 %.

Analyse : $C_{20}H_{20}N_2O_2$.

Calculé (%) :

C : 74,97; H : 6,29; N : 8,74.

Trouvé (%) :

C : 75,00; H : 6,45; N : 8,92.

Préparation 10. — 3-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

A un mélange soumis à agitation, de 6 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 400 ml de tétrahydrofuran anhydre, on ajoute une solution de 6 g (20,6 millimoles) de 3-benzoyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole dans 150 ml de tétrahydrofuran. On réalise l'addition en atmosphère d'azote durant une heure. On agite le mélange résultant à la température ambiante (environ 25 °C) pendant quatre heures environ, puis on chauffe au reflux durant dix-huit heures. On refroidit ensuite

le mélange dans un bain de glace et on le traite tout d'abord avec 6 ml d'eau, puis avec 6 ml de solution à 15 % d'hydroxyde de sodium et puis avec 18 ml d'eau. On agite ce mélange durant deux heures puis on filtre. On concentre le filtrat sous pression réduite, pour obtenir un résidu, et l'on fait cristalliser le résidu dans un système acétate d'éthyle-hexanes du « Skellysolve B » pour obtenir 3,37 g (59 %) de 3-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 116°-117 °C.

Analyse : $C_{19}H_{20}N_2$.

Calculé (%) :

C : 82,57; H : 7,30; N : 10,14.

Trouvé (%) :

C : 82,34; H : 7,52; N : 10,04.

Préparation 11. — 3-benzyl-9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

A une suspension glacée de 1 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 1 g (0,00312 mole) de 3-benzoyl-9-méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino - [4,5b]indole et l'on chauffe le mélange au reflux en atmosphère d'azote pendant une période de dix-huit heures. Puis on refroidit le mélange en bain de glace et on le traite successivement avec 1 ml d'eau, 1 ml de solution aqueuse à 15 % d'hydroxyde de sodium et 3 ml d'eau. On filtre le mélange résultant et l'on concentre le filtrat sous vide pour obtenir un solide que l'on fait recristalliser dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,773 g (81 %) de produit que l'on fait recristalliser dans l'acétate d'éthyle et les hexanes du « Skellysolve B » pour obtenir du 3 - benzyl - 9 - méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino-[4,5-b]-indole pur, dont le point de fusion est de 127,5°-129,5 °C.

Analyse : $C_{20}H_{22}N_2O$.

Calculé (%) :

C : 78,40; H : 7,24; N : 9,14.

Trouvé (%) :

C : 78,54; H : 7,35; N : 9,42.

Préparation 12. — 3-benzyl-8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5b]-indole.

A une suspension, glacée et soumise à agitation, de 9 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 900 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 8,93 g (0,0279 mole) de 3 - benzoyl - 8 - méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole. On chauffe le mélange au reflux en atmosphère d'azote pendant une période de dix-huit heures, on le refroidit en bain glacé et on le traite successivement par 9 ml d'eau, 9 ml de solution aqueuse à 15 % d'hydroxyde de sodium et 27 ml d'eau. On filtre ensuite le mélange, on évapore le filtrat, on cristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 6,62 g (77,4 %) de produit qui, par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, donne le 3-benzyl-8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-

hexahydro -azépino - [4,5 - b] - indole dont le point de fusion est de 146,5-147 °C.

Analyse : $C_{20}H_{22}N_2O$.

Calculé (%) :

C : 78,40; H : 7,24; N : 9,14.

Trouvé (%) :

C : 78,25; H : 7,44; N : 9,33.

Préparation 13. — 3-benzyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

A une suspension, glacée et soumise à agitation, de 3 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 300 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 2,35 g (7,26 millimoles) de 3-benzoyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole. On chauffe ce mélange au reflux durant dix-huit heures en atmosphère, d'azote, puis on le refroidit en bain de glace et on le traite successivement par 3 ml d'eau, 3 ml de solution aqueuse à 15 % d'hydroxyde de sodium et 9 ml d'eau. On filtre ensuite le mélange, on lave avec du tétrahydrofurane les solides recueillis, on mélange le filtrat et les liqueurs de lavage et on les concentre pour obtenir un produit solide brut. On fait recristalliser ce produit dans un système acétate d'éthyle-hexanes du « Skellysolve B » pour obtenir 1,85 (83,3 %) de 3-benzyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino - [4,5 - b] - indole qui après recristallisation dans le même mélange solvant a un point de fusion de 163,5-164,5 °C.

Analyse : $C_{20}H_{22}N_2O$.

Calculé (%) :

C : 78,40; H : 7,24; N : 9,14.

Trouvé (%) :

C : 78,80; H : 7,42; N : 9,03.

Préparation 14. — Chlorhydrate de 3-benzyl-7-méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino - [4,5-b]-indole.

A une suspension, glacée et soumise à agitation, de 2 g d'hydrure de lithium et aluminium dans 200 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 1,85 g (5,77 millimoles) de 3-benzoyl-7-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole. On chauffe le mélange résultant au reflux durant dix-huit heures en atmosphère d'azote et puis l'on décompose par addition successive de 2 ml d'eau, 2 ml de solution aqueuse à 15 % d'hydroxyde de sodium et 6 ml d'eau. On filtre le mélange résultant et l'on concentre le filtrat sous pression réduite pour obtenir un résidu. On acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique méthanolique une solution de ce résidu dans l'acétate d'éthyle, et il en résulte le chlorhydrate cristallin que l'on recueille par filtration et sèche pour obtenir 1,81 g (91,5 %) de chlorhydrate de 3-benzyl-7 - méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino - [4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 251°-252,5 °C. La matière recristallisée dans un système méthanol-acétate d'éthyle fond à 247°-248 °C (avec décomposition).

Analyse : $C_{20}H_{23}ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 70,06; H : 6,76; N : 8,17; Cl : 10,34.

Trouvé (%) :

C : 70,15; H : 6,94; N : 8,12; Cl : 10,32.

Préparation 15. — 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole et son cyclohexanesulfamate.

On traite une solution de 1 g (3,61 millimoles) de 3-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole dans 150 ml d'éthanol par 100 mg de catalyseur à 10 % de palladium sur carbone et l'on hydrogène dans un appareil de Parr à une pression initiale de 3,5 hpz d'hydrogène. Au bout d'une heure et demie, la réaction est achevée et l'on enlève le catalyseur par filtration. On concentre le filtrat sous vide pour obtenir un résidu que l'on dissout dans 100 ml de benzène et l'on concentre la solution pour obtenir le 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole solide brut. On dissout cette substance dans 10 ml d'acétate d'éthyle et l'on traite par une solution de 0,5 g d'acide cyclohexanesulfamique dans 3 ml d'éthanol. Il en résulte un sel cristallin que l'on fait recristalliser dans un mélange d'alcool isopropylique et d'hexanes du « Skellysolve » B pour obtenir 0,17 g (13,2 %) de cyclohexanesulfamate de 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole dont le point de fusion est de 164°-165 °C.

Analyse : $C_{18}H_{27}N_3O_3S$.

Calculé (%) :

C : 59,15; H : 7,45; N : 11,50; S : 8,77.

Trouvé (%) :

C : 59,16; H : 7,47; N : 11,18; S : 8,62.

Préparation 16. — Chlorhydrate de 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

On acidifie une solution de 7,58 g (0,0407 mole) de 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, obtenu comme dans la préparation 15, dans un système méthanol-acétate d'éthyle, avec de l'acide chlorhydrique méthanolique. La cristallisation du chlorhydrate résultant donne 6,74 g (74,4 %) de chlorhydrate de 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole dont le point de fusion est de 250,5°-251,5 °C. Après recristallisation dans un système méthanol-acétate d'éthyle, la substance a un point de fusion de 247,5°-248,5 °C.

Analyse : $C_{12}H_{15}N_2Cl$.

Calculé (%) :

C : 64,71; H : 6,69; N : 12,58; Cl : 15,92.

Trouvé (%) :

C : 64,93; H : 7,08; N : 12,70; Cl : 16,10.

Préparation 17. — 9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole et son chlorhydrate.

On traite une solution de 5,21 g (0,017 mole) de 3-benzyl-9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole dans un mélange de 47 ml d'acide acétique et 100 ml d'éthanol à 95 % avec 1 g de catalyseur à 10 % de palladium sur carbone et l'on hydrogénolyse le mélange à une pression

initiale de 2,8 hpz dans un appareil de Parr durant deux heures. On filtre ensuite le mélange réactionnel sur « Célite » (terre de diatomées) et l'on concentre le filtrat sous pression réduite pour obtenir un résidu. On dissout le résidu dans l'eau, on refroidit en bain de glace et l'on alcalinise à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium. On recueille par filtration le solide cristallin ainsi obtenu, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide pour obtenir 3,53 g de 9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 174°-176 °C.

On acidifie une solution de cette substance avec de l'acide chlorhydrique méthanolique et l'on fait cristalliser dans le méthanol le sel résultant pour obtenir 3,96 g (92,3 %) de chlorhydrate de 9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 234°-236 °C et qui, après recristallisation dans le méthanol, a un point de fusion de 235°-235,5 °C.

Analyse : $C_{13}H_{17}ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 61,77; H : 6,78; Cl : 14,03; N : 11,09.

Trouvé (%) :

C : 61,30; H : 6,85; Cl : 14,11; N : 10,99.

Préparation 18. — 8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole et son chlorhydrate.

On hydrogénolyse un mélange de 6,34 g (0,0207 mole) de 3-benzyl-8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, 200 ml d'éthanol à 95 % et 1 g de catalyseur à 10 % de palladium sur carbone à une pression initiale de 2,76 hpz durant huit heures. On filtre le mélange résultant sur « Célite » (terre de diatomées) et l'on concentre le filtrat sous vide pour obtenir un résidu. On fait cristalliser ce résidu dans un système méthanol-acétate d'éthyle pour obtenir 3,24 g (72,4 %) de 8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 158°-160,5 °C.

On acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique méthanolique une solution de la base dans le méthanol et l'on fait recristalliser le sel dans l'eau pour obtenir le chlorhydrate de 8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 276°-276,5 °C (avec décomposition).

Analyse : $C_{13}H_{17}ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 61,77; H : 6,78; N : 11,09; Cl : 14,03.

Trouvé (%) :

C : 62,03; H : 6,87; N : 11,17; Cl : 14,12.

Préparation 19. — 10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole et son chlorhydrate.

On hydrogénolyse un mélange de 1,66 g (5,42 millimoles) de 3-benzyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, 200 ml d'éthanol à 95 % et 0,5 g de catalyseur à 10 % de palladium sur carbone, à une pression initiale de 2,8 hpz en

une période de sept heures. On enlève le catalyseur par filtration sur « Cérite » (terre de diatomées) et l'on concentre le filtrat sous pression réduite pour obtenir le 10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole sous forme d'une huile.

On dissout cette huile dans le méthanol et on l'acidifie par l'acide chlorhydrique méthanolique. On fait cristalliser le sel résultant dans un système méthanol-acétate d'éthyle pour obtenir 1,04 g (75,6 %) de chlorhydrate de 10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole qui, après nouvelle recristallisation dans un système méthanol-acétate d'éthyle, a un point de fusion de 236 °C.

Analyse : $C_{13}H_{17}ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 61,77; H : 6,78; N : 11,09; Cl : 14,03.

Trouvé (%) :

C : 61,95; H : 6,49; N : 10,98; Cl : 14,06.

Préparation 20. — Chlorhydrate de 7-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

On hydrogénéolyse un mélange de 1,61 g (4,70 millimoles) de chlorhydrate de 3-benzyl-7-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, 100 ml d'éthanol à 95 % et 200 mg de catalyseur à 10 % de palladium sur carbone pendant une période de deux heures trois quarts à une pression initiale de 2,6 hpz. On filtre le mélange résultant et l'on concentre le filtrat sous pression réduite, pour obtenir un résidu que l'on fait cristalliser dans le méthanol, ce qui donne 0,782 g d'une substance fondant à 275°-277 °C et 0,233 g d'une substance fondant à 278°-279 °C (85,4 % de rendement). On fait recristalliser cette substance dans le méthanol pour obtenir le chlorhydrate de 7-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole dont le point de fusion est de 275°-275,5 °C.

Analyse : $C_{13}H_{17}ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 61,77; H : 6,78; N : 11,09; Cl : 14,03.

Trouvé (%) :

C : 61,83; H : 6,71; N : 10,92; Cl : 13,85, 13,77.

Préparation 21. — 6-méthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole et son chlorhydrate.

A une solution glacée et soumise à agitation, de 3,73 g (0,02 mole) de 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole dans 200 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute en atmosphère d'azote 0,960 g d'une suspension à 55 % d'hydrure de sodium dans l'huile minérale (0,022 mole d'hydrure de sodium). On laisse ce mélange se réchauffer jusqu'à 25 °C et reposer durant deux heures. Puis on le refroidit en bain de glace et on le traite durant trente minutes avec 1,37 ml (0,022 mole) de solution d'iodure de méthyle dans 25 ml d'éther. On laisse la solution résultante reposer durant dix-huit heures à 25 °C. On la concentre ensuite sous pression réduite jusqu'à 50 ml environ et on la verse dans l'eau. On extrait le mélange quatre fois

à l'éther, on mélange les extraits étherés, on les lave à la saumure, on les déshydrate sur carbonate de potassium anhydre et on les concentre sous pression réduite pour obtenir comme résidu le 6-méthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole. On redissout ce résidu dans l'acétate d'éthyle, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique méthanolique et l'on obtient un sel hygroscopique que l'on fait cristalliser dans un système méthanol-acétate d'éthyle pour obtenir 3,19 g (75,3 %) de substance. On fait de nouveau recristalliser cette substance dans un système méthanol-acétate d'éthyle pour obtenir le chlorhydrate de 6-méthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole ayant un point de fusion de 214°-215 °C.

Analyse : $C_{13}H_{17}N_2Cl$.

Calculé (%) :

C : 65,95; H : 7,24; N : 11,84; Cl : 14,98.

Trouvé (%) :

C : 66,35; H : 6,99; N : 11,78; Cl : 14,90.

Préparation 22. — Chlorhydrate de 6-éthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

On traite une solution froide de 7,45 g de 1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole dans 400 ml de diméthylformamide anhydre en atmosphère d'azote avec 1,92 g d'une suspension à 55 % d'hydrure de sodium dans l'huile minérale. On agite le mélange à la température ambiante durant trois heures, puis on le refroidit et on le traite par une solution de 3,54 ml d'iodure d'éthyle dans 50 ml d'éther. L'addition a lieu en une période de quinze minutes. On laisse ensuite le mélange sous agitation à la température ambiante durant dix-huit heures environ. Puis on concentre le mélange sous pression réduite pour obtenir un résidu que l'on dissout dans 250 ml d'eau. On extrait le mélange aqueux trois fois à l'éther et trois fois au chlorure de méthylène. On traite les deux extraits séparément, c'est-à-dire qu'on les lave à la saumure, puis à l'eau et finalement qu'on les déshydrate sur carbonate de potassium anhydre. Ensuite, on mélange les deux extraits et on les concentre pour obtenir un résidu que l'on met en suspension sur 30 g de gel de silice et que l'on chromatographie sur 450 g de gel de silice en utilisant pour l'élution un mélange à 2 % d'éthylamine, 48 % de méthanol et 50 % d'acétate d'éthyle. On recueille des fractions d'environ 150 ml. La première bande (A) consiste en les fractions 6-9. On trouve le produit dans les fractions 14-21 (bande B). On mélange les fractions B et on les concentre sous pression réduite pour obtenir un résidu que l'on dissout dans l'acétate d'éthyle, refroidit et acidifie par de l'acide chlorhydrique méthanolique. On recueille par filtration le précipité ainsi obtenu, on le lave à l'acétate d'éthyle et on le sèche sous vide pour obtenir 7,67 g de substance que l'on recristallise dans le méthanol et puis trois fois dans un système méthanol-acétate

d'éthyle pour obtenir le chlorhydrate de 6-éthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 253°-254 °C (avec décomposition).

Analyse : $C_{14}H_{19}N_2Cl$.

Calculé (%) :

C : 67,05; H : 7,64; N : 11,17; Cl : 14,14.

Trouvé (%) :

C : 67,10; H : 7,90; N : 11,47; Cl : 14,38.

Préparation 23. — Chlorhydrate de 6-méthyl-9-méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino - [4,5 - b] - indole et chlorhydrate de 3,6-diméthyl-9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.

De la façon indiquée à la préparation 22, on traite le 9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole par l'hydrure de sodium et puis par l'iode de méthyle pour obtenir un mélange d'amines. On sépare ce mélange par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de 2 % de diéthylamine, 15 % de méthanol et 83 % d'acétate d'éthyle. Les fractions 14 et 24 contiennent le 3,6-diméthyl-9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole que l'on transforme en son chlorhydrate à l'aide d'acide chlorhydrique méthanolique. La cristallisation de ce sel dans le méthanol donne le chlorhydrate de 3,6-diméthyl - 9 - méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino-[4,5-b]-indole ayant un point de fusion de 270 °C (avec décomposition).

Analyse : $C_{15}H_{21}ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 64,16; H : 7,54; N : 9,98; Cl : 12,63.

Trouvé (%) :

C : 64,20; H : 7,73; N : 9,82; Cl : 12,78.

Les fractions 28-49 provenant de la colonne de chromatographie contiennent le 6-méthyl-9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole que l'on transforme en son chlorhydrate à l'aide d'acide chlorhydrique méthanolique. La cristallisation de ce sel dans le méthanol donne le chlorhydrate de 6 - méthyl - 9 - méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole ayant un point de fusion de 272 °C (avec décomposition).

Analyse : $C_{14}H_{19}ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 63,03; H : 7,18; N : 10,50; Cl : 13,29.

Trouvé (%) :

C : 62,89; H : 7,25; N : 10,36; Cl : 13,25.

Préparation 24. — Chlorhydrate de 6-méthyl-10-méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino - [4,5-b] - indole.

De la façon indiquée à l'exemple 23, on traite le 10 - méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino - [4,5-b]-indole par l'hydrure de sodium puis par l'iode de méthyle, pour obtenir finalement le chlorhydrate de 6-méthyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, dont le point de fusion est de 276,5°-278 °C.

De la façon décrite dans la préparation ci-dessus, on prépare d'autres chlorhydrates de 6-alkyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, comme :

Le chlorhydrate de 6-méthyl-7-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole;

Le chlorhydrate de 6-méthyle-8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole;

Le chlorhydrate de 6-éthyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole;

Le chlorhydrate de 6-propyl-8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole;

Le chlorhydrate de 6-isopropyl-7-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole;

Le chlorhydrate de 6-méthyl-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole;

Le chlorhydrate de 6-propyl-7-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, etc.

On fabrique 1 000 comprimés, contenant chacun 10 mg de chlorhydrate de 6-méthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole, en opérant de la façon suivante :

Ingrédients :

Chlorhydrate de 6-méthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole.....	10 g
Carbonate de calcium.....	120 g
Amidon de maïs.....	75 g
Stéarate de magnésium.....	25 g

On mélange intimement les ingrédients et on les met sous forme de magdaléons. On brise les magdaléons en les refoulant à travers un tamis. On comprime ensuite les granules résultants pour obtenir des comprimés, chaque comprimé contenant 10 mg de la matière active.

Exemple 1. — Le sujet, un homme de 43 ans fortement obèse (1,65 m de haut; 110 kg) a été traité avec un comprimé et demi (15 mg de chlorhydrate de 6-méthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole) deux fois par jour — avant le déjeuner et au milieu de l'après-midi — cependant que son régime quotidien lui apportait 1 200 calories. Après un mois, il a perdu 5 kg sans aucune difficulté ni effet secondaire.

Exemple 2. — La personne était une femme de 24 ans, pesant 52 kg, et souffrant d'anxiété et de tension. Ses symptômes ont été maîtrisés par l'administration orale d'un demi-comprimé comme décrit ci-dessus, quatre fois par jour.

Exemple 3. — Le sujet était un homme de 70 ans, pesant 61 kg et souffrant de tension, d'agitation aiguë et d'insomnie. On lui a administré des capsules, contenant chacune 12,5 mg de chlorhydrate de 6 - méthyl - 9 - méthoxy - 1,2,3,4,5,6 - hexahydro - azépino-[4,5-b]-indole, deux fois par jour (avant le déjeuner et avant le repas du soir) avec un excellent soulagement de la tension et de l'agitation, et une amélioration totale de son insomnie.

Exemple 4. — La personne, une jeune fille de 18 ans, mesurant 1,62 m et pesant 78 kg, présentant de l'hypertension et se plaignant d'insomnie, a été mise à un régime de 1 000 calories par jour, et on lui a donné trois fois par jour (avant les principaux repas) 1 cuillerée à soupe d'un sirop aromatisé contenant 10 mg de chlorhydrate de 6-méthyl-8-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole. La jeune fille a perdu 4 kg de son poids le premier mois et son hypertension a été maîtrisée. Son insomnie a également disparu.

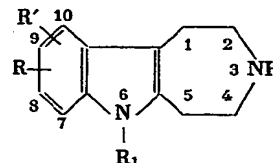
En posologie générale, on administre entre 0,05 et 5 mg de composé actif par kg de poids du corps par jour, en une seule dose ou sous forme de doses divisées. L'administration peut être orale ou parentérale (intramusculaire ou intraveineuse), et rectale. Les nouveaux produits produisent de l'anorexie, agissent contre la dépression, ont des propriétés tranquillisantes, sédatives et anti-convulsion.

RÉSUMÉ

L'invention concerne :

A. Comme médicaments nouveaux, utilisables comme produit générateur d'anorexie, contre la dépression, comme tranquillisant, sédatif et contre les convulsions :

1° Les 6-alkyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indoles de formule :



où R et R' sont chacun un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy ou alkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone, inclus, ou un atome d'halogène; et R₁ est un radical alkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone, inclus, et leurs sels d'addition d'acide;

2° Le chlorhydrate de 6-méthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole fondant à 214-215,5 °C;

3° Le chlorhydrate de 6-éthyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole fondant à 253-254 °C;

4° Le chlorhydrate de 6-méthyl-10-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole fondant à 276,5-278 °C;

5° Le chlorhydrate de 6-méthyl-9-méthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azépino-[4,5-b]-indole fondant à 272 °C (décomposition).

B. Compositions pharmaceutiques contenant les composés définis sous A, ci-dessus, sous la forme de comprimés, pilules, capsules, sirops ou sous forme injectable, à la dose de 0,05 à 5 mg de composé actif par kg de poids du corps et par jour.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY

Par procuration :

SIMONNOT, RINUX, SIMONNOT, SANTARELLI

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière : *néant*.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.